

主 論 文 要 旨

報 告 番 号	① 乙 第	号	氏 名	水 口 齊
主 論 文 題 名 The role of adipose tissue asymmetric dimethylarginine/dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway in adipose tissue phenotype and metabolic abnormalities in subtotaly nephrectomized rats (腎臓摘出ラットの脂肪組織および代謝における異常に対する、脂肪組織でのアシンメトリックジメチルアルギニン/ジメチルアルギニンジメチルアミノヒドロラーゼ系の役割)				
(内 容 の 要 旨) <p>慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease : CKD) では、リポジストロフィー様の現象が認められることが以前から指摘されていた。リポジストロフィーにおいては、脂肪組織の委縮と全身性のインスリン抵抗性、および脂質代謝異常と異所性脂肪沈着を呈する。CKDにおけるリポジストロフィーの病態解明のために我々はasymmetric dimethylarginine (ADMA) およびindoxyl sulfate (IS) の病態に対する影響を検討した。方法であるが、まずラットに腎摘術を施行しCKDモデルを作成、12週間飼育し、代謝パラメーターおよび分子生物学的検討をコントロールと比較した。脂肪細胞に対するADMAの影響を検討するために、3T3L1-fibroblastを使用し、細胞実験を行った。またADMAの分解酵素である、dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH) を過剰発現するトランスジェニックマウスを用いて、CKDにおけるリポジストロフィーの改善効果を検討した。CKDラットにおいてはインスリン抵抗性が認められ、それは脂肪組織にて著明であった。CKDラットの脂肪組織重量は低下、脂肪細胞径も低下しており、脂肪組織の分化マーカーも有意に低下していた。筋組織および肝組織での脂質蓄積はCKDラットにて上昇しており、上記と合わせて、リポジストロフィー類似の病態と考えられた。また、ADMA濃度、IS濃度、酸化ストレスはCKDラットの脂肪組織で特異的に上昇していた。細胞実験では、ADMAがインスリンシグナルおよび脂肪細胞分化を抑制し、それはNitric Oxide Synthase (NOS) の下流物質であるcyclic guanosine monophosphate (cGMP) の投与にて回復が認められた。DDAH1およびDDAH2過剰発現マウスにては、CKD群でのリポジストロフィーの改善が認められた。</p> <p>結論として、早期のCKDでは、脂肪組織におけるADMA/DDAH系の異常が異所性脂肪沈着を含むリポジストロフィー類似の病態の引き金となる可能性が示唆された。</p>				